

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

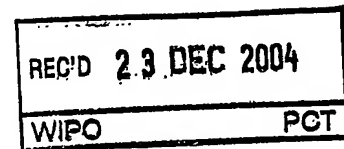
05.11.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年11月 5日

出願番号
Application Number: 特願2003-375323
[ST. 10/C]: [JP 2003-375323]



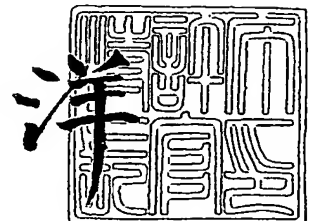
出願人
Applicant(s): 株式会社ニチレイ

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年12月 9日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願
【整理番号】 P03-0879
【提出日】 平成15年11月 5日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61P 3/10
A61P 3/08

【発明者】
【住所又は居所】 千葉県千葉市美浜区新港 9 番地 株式会社ニチレイ 加工食品カンパニー研究開発部内
【氏名】 青木 仁史

【発明者】
【住所又は居所】 千葉県千葉市美浜区新港 9 番地 株式会社ニチレイ 加工食品カンパニー研究開発部内
【氏名】 花村 高行

【発明者】
【住所又は居所】 千葉県千葉市美浜区新港 9 番地 株式会社ニチレイ 加工食品カンパニー研究開発部内
【氏名】 間山 千郷

【発明者】
【住所又は居所】 千葉県千葉市美浜区新港 9 番地 株式会社ニチレイ 品質保証部 食品安全センター内
【氏名】 平山 泰

【発明者】
【住所又は居所】 東京都文京区弥生 1-1-1 東京大学大学院 農学生命科学研究科内
【氏名】 清水 誠

【特許出願人】
【識別番号】 395008506
【氏名又は名称】 ニューフード・クリエーション技術研究組合

【代理人】
【識別番号】 100091096
【弁理士】
【氏名又は名称】 平木 祐輔

【選任した代理人】
【識別番号】 100118773
【弁理士】
【氏名又は名称】 藤田 節

【選任した代理人】
【識別番号】 100101904
【弁理士】
【氏名又は名称】 島村 直己

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 015244
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

アセロラ由来でグルコース吸収阻害活性を示す物質を有効成分として含有するグルコース吸収阻害剤。

【請求項 2】

アセロラの抽出物またはその処理物を有効成分として含有するグルコース吸収阻害剤。

【請求項 3】

アセロラ由来のポリフェノールを有効成分として含有するグルコース吸収阻害剤。

【請求項 4】

ポリフェノールがアントシアニン系色素を含有する、請求項 3 に記載のグルコース吸収阻害剤。

【請求項 5】

糖尿病および／または糖尿病合併症の治療に用いる、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載のグルコース吸収阻害剤。

【請求項 6】

アセロラ由来でグルコース吸収阻害活性を示す物質を有効成分として含有する糖尿病または糖尿病合併症予防・治療剤。

【請求項 7】

アセロラ果実を粉砕する工程、該粉砕したアセロラ果実を抽出する工程、および必要に応じて精製処理を行う工程を含む、グルコース吸収阻害剤の製造方法。

【書類名】明細書**【発明の名称】** グルコース吸収阻害剤およびその製造方法**【技術分野】****【0001】**

本発明は、アセロラ由来でグルコース吸収阻害活性を示す物質を有効成分として含有するグルコース吸収阻害剤に関する。

【背景技術】**【0002】**

近年の食生活やライフスタイルの変化に伴い、糖尿病患者は増加傾向にある。現在のわが国の糖尿病患者は700万人にのぼり、糖尿病の予備軍を含めると、1500万人に達するといわれている。

【0003】

糖尿病とは、インスリンというホルモンの作用不足によって高血糖状態が長く続く代謝疾患群である。高血糖状態が続くと、神経障害、白内障、腎障害、網膜症、関節硬化症、アテローム性動脈硬化症、糖尿病性壊疽等の種々の合併症を発症することがある。

【0004】

糖尿病の主な治療方法は食事療法であるが、この療法では厳しい食事制限が課されるため、患者の生活上および心理上の大きなストレスとなる。例えば、米飯やパン等に含まれる糖類は、腸管においてグルコースに分解されて吸収されるが、グルコースの過剰摂取はインスリンを必要とし、脾臓に負担をかけるため、食事療法中の患者には望ましくない。

【0005】

しかし、腸管でのグルコースの吸収を阻害することができれば、糖分の過剰摂取を防ぎながら、食欲を満足させることができるようになる。

【0006】

このため、現在までにいくつかのグルコース吸収阻害剤が開発されているが、副作用のおそれがあるものも多く、人体に害のない製剤の開発が強く望まれている。

【0007】

これに対して、エピカテキンガレートを有効成分として含有するグルコース吸収阻害剤（特許文献1）、グルコース吸収阻害作用を有するギムネマ・イノドラム焙煎茶（特許文献2）、グルコース吸収阻害作用を有するギムネマ・イノドラム葉エキス（特許文献3）等、副作用の問題が少ないとされる天然成分由来のグルコース吸収阻害剤も開発されているが、まだ数は少ない。

【0008】

ところで、ポリフェノールは、抗酸化作用を有し、動脈硬化や糖尿病、ガン等といったいわゆる生活習慣病に対し予防効果がある天然成分として近年注目を浴びている。

【0009】

一方、アセロラはキントラノオ科ヒイラギトラノオ属の熱帯果実で、カリブ海諸島を原産としている。アセロラ果実は、果実100g当り約1,500mg、あるいはそれ以上の豊富なビタミンCを含む植物として知られ、現在では世界各国で飲料や健康食品として用いられている。また、アセロラは鮮やかな赤色を呈していることから、多種多様なポリフェノール成分が含まれることが期待され、その利用の途が望まれる。

【0010】

本発明者らは、アセロラにはアントシアニン色素やケルセチン配糖体をはじめとするポリフェノールが約100～300mg/100g程度含まれており、このアセロラポリフェノールが血糖値上昇抑制活性およびAGE生成阻害活性を示すことから、糖尿病および/または糖尿病合併症の予防・治療に有効であることを見出している（特許文献4）。

【特許文献1】 特開平11-302168号公報**【特許文献2】** 特開平9-70278号公報**【特許文献3】** 特開平8-149965号公報**【特許文献4】** 特願2003-314207号

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0011】**

本発明の目的は、アセロラ由来でグルコース吸収阻害活性を示す物質を有効成分として含有するグルコース吸収阻害剤を提供することである。

【0012】

本発明の目的はまた、アセロラ由来の糖尿病または糖尿病合併症予防・治療剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】**【0013】**

本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、アセロラ由来の物質がグルコース吸収阻害活性を示すことを発見した。

【0014】

上記課題を解決する本発明は、以下の発明を包含する。

(1) アセロラ由来でグルコース吸収阻害活性を示す物質を有効成分として含有するグルコース吸収阻害剤。

(2) アセロラの抽出物またはその処理物を有効成分として含有するグルコース吸収阻害剤。

(3) アセロラ由来のポリフェノールを有効成分として含有するグルコース吸収阻害剤。

(4) ポリフェノールがアントシアニン系色素を含有する、上記(3)に記載のグルコース吸収阻害剤。

(5) 糖尿病および／または糖尿病合併症の治療に用いる、上記(1)～(4)のいずれかに記載のグルコース吸収阻害剤。

(6) アセロラ由来でグルコース吸収阻害活性を示す物質を有効成分として含有する糖尿病または糖尿病合併症予防・治療剤。

(7) アセロラ果実を粉砕する工程、該粉砕したアセロラ果実を抽出する工程、および必要に応じて精製処理を行う工程を含む、グルコース吸収阻害剤の製造方法。

【発明の効果】**【0015】**

本発明のグルコース吸収阻害剤は、腸管でのグルコースの吸収を阻害するため、糖分の過剰摂取を防ぎながら、食欲を満足させることができる。このため、糖分の過剰摂取が望ましくないとされる状態や疾患、特に糖尿病または糖尿病合併症、特に糖尿病合併症を予防・治療するのに有効である。

【0016】

本発明で提供されるグルコース吸収阻害剤の有効成分は、天然成分であるアセロラ由来のため、副作用の問題が少ない。

【発明を実施するための最良の形態】**【0017】**

本発明のグルコース吸収阻害剤は、アセロラ由来でグルコース吸収阻害活性を示す物質を有効成分として含有すればよい。アセロラの生産地や品種は特に限定されないが、生産地としては、例えば沖縄、ブラジルが挙げられる。

【0018】

アセロラは、果実の搾汁、果実を破碎、粉砕等したものや、粉末化処理したものを用いてもよいが、抽出物又はその処理物として用いることもできる。ここで果実とは、可食部と種部を含んだ果実全体を指す。

【0019】

アセロラを抽出物又はその処理物として用いる場合は、水（純水、精製水等）、有機溶媒等によりアセロラを抽出することができる。溶媒として、特に親水性有機溶媒が好ましく、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等のアルコール、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニト

リル、1,4-ジオキサン、ピリジン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸等の公知の有機溶媒から選択することができる。特にメチルアルコールを用いて抽出することが好ましい。上記の親水性有機溶媒、特にメチルアルコールおよびエチルアルコールは、水との混合物として用いることが好ましい。

【0020】

抽出条件は特に限定されないが、抽出溶媒の使用量は、通常、果実100重量部に対して、100重量部～1000重量部程度、好ましくは200重量部～500重量部程度である。抽出の温度範囲は、効率良く抽出を行うという観点から、0℃～120℃、好ましくは20℃～50℃である。抽出時間は1時間～24時間程度、好ましくは1時間～2時間程度である。

【0021】

抽出後、ろ過あるいは遠心分離により抽出残渣を除いてもよい。また、抽出液をさらに減圧濃縮等により、所望の濃度にまで適宜濃縮することができる。さらに、凍結乾燥、噴霧乾燥等によって乾燥させることにより、粉末状に調製することもできる。その際、賦形剤等と混合して乾燥させてもよい。

【0022】

得られた抽出液には糖分や有機酸が非常に多く含まれるため、それらを除く精製工程を行うことも好ましい。精製処理の方法として、順相又は逆相クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルろ過等が挙げられる。これらの方法を組み合わせて用いることもできる。

【0023】

また、抽出液を単離精製したところ、アセロラのポリフェノール成分に、シアニジン-3-ラムノシドとペラルゴニジン-3-ラムノシド等のアントシアニン系色素が含まれていた。アントシアニン系色素は抗酸化活性を有することが知られているが、本発明者らは、これらの効果に加えて、アセロラ由来のアントシアニン系色素が、グルコース吸収阻害活性を有することを見出した。

【0024】

なお、抽出液の単離精製の方法としては、HPLC、合成吸着剤クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルろ過等があるが、特に合成吸着剤クロマトグラフィーが好ましい。この場合、抽出条件としては、例えば10%～100%エタノール溶液を用いて溶出することが好ましい。

【0025】

本発明のグルコース吸収阻害剤は、アセロラの抽出物や精製物を公知の医薬用担体と組み合わせて製剤化することができる。投与形態としては、特に制限はなく、必要に応じ適宜選択されるが、一般には錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、丸剤、液剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤等の経口剤、又は注射剤、点滴剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、経鼻剤、経腸剤、貼付剤、軟膏剤等の非経口剤として、症状に応じて単独で、または組み合わせて使用される。本発明のグルコース吸収阻害剤の添加量は、添加対象物の種類、使用形態等の諸条件によって異なるが、通常、添加対象物全体に対し0.01質量%～20質量%の範囲で用いることが好ましい。

【0026】

本発明のグルコース吸収阻害剤の投与量は、患者の年齢、体重、疾患の程度、投与経路により異なるが、経口投与では、アセロラの抽出物乾燥粉末として、通常1日10mg～3000mgであり、投与回数は、通常、経口投与では1日1回～3回である。

【0027】

経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コンスターチ、無機塩類等の賦形剤を用いて常法に従って製造される。

【0028】

この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤、着色剤、香料等を使用することができる。

【0029】

結合剤の具体例としては、結晶セルロース、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルメロースナトリウム、エチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、デキストリン、アルファー化デンプン、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、プルラン、ポリビニルピロリドン、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、アラビアゴム、アラビアゴム末、寒天、ゼラチン、白色セラック、トラガント、精製白糖、マクロゴールが挙げられる。

【0030】

崩壊剤の具体例としては、結晶セルロース、メチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、トラガントが挙げられる。

【0031】

界面活性剤の具体例としては、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリソルベート、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロマクロゴールが挙げられる。

【0032】

滑沢剤の具体例としては、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、タルク、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ロウ類、水素添加植物油、ポリエチレングリコールが挙げられる。

【0033】

流動性促進剤の具体例としては、含水二酸化ケイ素、軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウムが挙げられる。

【0034】

また、本発明のグルコース吸収阻害剤は、液剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、エリキシ剤として投与する場合には、矯味矯臭剤、着色剤を含有してもよい。

【0035】

本発明のグルコース吸収阻害剤はまた、常法に従って固形、半固形、液体等の形態の食品に添加することができる。限定されるわけではないが、固形食品としては、ビスケット等のブロック菓子類、粉末スープ等の粉末状食品等を挙げることができる。また、アセロラの抽出物乾燥粉末をそのまま食品として使用することもできる。半固形食品としては、カプセル、ゼリー等を挙げることができる。飲料としては、例えば果汁飲料、清涼飲料、アルコール飲料等を挙げることができる。また、摂取時に水等の液体担体を用いて希釈する粉末飲料の形態としてもよい。さらに、本発明のグルコース吸収阻害剤を食品等に添加して、いわゆる特定保健用食品（例えば、糖尿病・糖尿病合併症予防食品）等とすることもできる。

【0036】

また、このような食品に、必要に応じて常法により、安定化剤、pH調整剤、糖類、甘

味料、各種ビタミン類、ミネラル類、抗酸化剤、賦形剤、可溶化剤、結合剤、滑沢剤、懸濁剤、湿潤剤、皮膚形成物質、矯味剤、矯臭剤、着色剤、香料、保存料等を添加することができる。

【0037】

本発明のグルコース吸収阻害剤の製造原料であるアセロラは現在までに食品、飲料、化粧品等に使われており、安全性は確立されている。

【実施例】

【0038】

実施例1 アセロラC18吸着画分の調製

アセロラ果実から種子を取り除き、残りの可食部をホモジナイズし、3倍量のメタノールを添加して1時間抽出した。この操作を2回行い、遠心・ろ過後、凍結乾燥し、再度蒸留水に溶解した。この液をC18カートリッジカラム (BAKERBOND spe (登録商標) C18ディスプレイカラム) に供し、蒸留水で洗浄後、0.2% TFA/メタノール溶液で溶出し、濃縮乾固して抽出物を得た。ここで得られた抽出物をアセロラC18吸着画分とした。アセロラC18吸着画分のポリフェノール含量をFolin-Denis法により測定したところ、ポリフェノール含量は22.7%であった。

【0039】

実施例2 アセロラ色素成分の精製

アセロラ果汁を遠心、ろ過後、C18カートリッジカラム (BAKERBOND spe (登録商標) C18ディスプレイカラム) に供し、蒸留水で洗浄後、0.2% TFA/メタノール溶液でC18吸着画分を溶出し、HPLCにより分離精製を行った。HPLC条件は以下の通りとした。

カラム: イナートシルODS2カラム (10.0 × 2.50 mm)

カラム温度: 40℃

移動相A: 水 + 0.5% TFA

移動相B: アセトニトリル + 0.5% TFA

グラジエント: 移動相B 0% ~ 100% へのリニアグラジエント

流速: 2 ml/分

検出: 520 nm

【0040】

以上の処理により、520 nmに吸収を持つ色素成分が2成分確認された。これらの2成分を色素1および色素2とした。得られた色素1および色素2をさらに精製して、NMR測定を行った結果、色素1はシアニジン-3-ラムノシド、色素2はペラルゴニジン-3-ラムノシドを主成分とすることがわかった。

【0041】

実施例3 ヒト腸管由来培養細胞Caco-2によるグルコース取り込み試験

ヒト腸管由来培養細胞Caco-2をプレート上で約10日間単層培養し、分化させた。培地として10%牛胎児血清 (fetal calf serum) を含むDMEM培地を使用した。分化させたCaco-2に250 µg/mlの色素1および色素2を添加して15分間プレインキュベートし、その後³H標識したグルコースまたは3-O-メチル-グルコースを加えて10分間インキュベートした。細胞内に取り込まれた³Hを測定することにより、グルコースまたはメチル-グルコースの輸送量を算出した。結果を図1および図2に、対照に対する相対値(%)として示した。これらの図から明らかなように、アセロラポリフェノールを主成分とする色素1および色素2は、グルコースおよび3-O-メチル-グルコースの輸送を特異的に阻害した。次に、Caco-2に1 mg/mlまでのアセロラC18吸着画分を添加し、上記と同様にしてグルコースの輸送量を算出した。その結果、色素1および色素2を含むアセロラC18吸着画分は濃度依存的にグルコースの輸送を阻害した (図3)。

【0042】

実施例4 正常マウスへのグルコース負荷試験

ICR雄マウス7週齢を用いて、アセロラC18吸着画分投与群5匹と対照群5匹の2群に分けてグルコース負荷試験を行った。体重約35 gのマウスを一晩絶食させた後、アセロラC

18吸着画分を生理食塩水で溶解し、250 mg/kg（体重）の量を胃内ゾンデで投与した。対照には生理食塩水を投与した。30分後に2 g/kg（体重）のグルコースを投与し、30分毎に2時間まで尾静脈より採血し、血糖値を測定した。血糖値の測定にはグルコースCIIテストワコー（和光純薬）を用いた。その結果、アセロラC18吸着画分投与群で血糖値の上昇が抑えられ（図4）、対照群に比べて血糖値曲線下面積が有意に減少した（図5）。

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1】Caco-2細胞内へのグルコース取り込みに対するアセロラポリフェノールの阻害作用を示した図である。

【図2】Caco-2細胞内への3-O-メチル-グルコース取り込みに対するアセロラポリフェノールの阻害作用を示した図である。

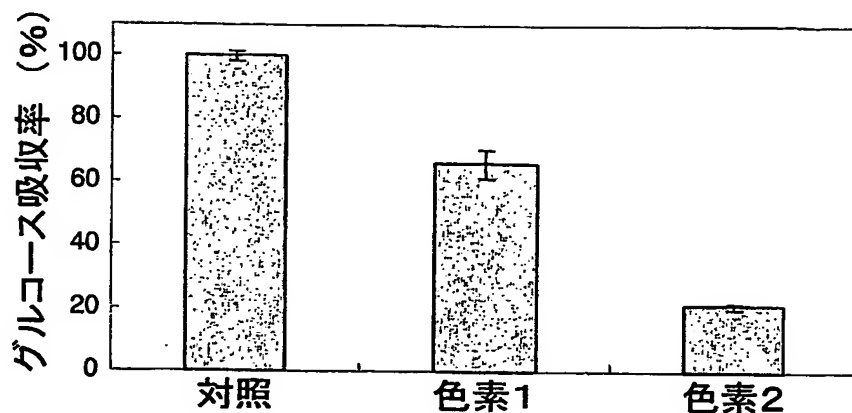
【図3】Caco-2細胞内へのグルコース取り込みに対するアセロラC18吸着画分の濃度依存的阻害作用を示した図である。

【図4】グルコース投与後の血糖値の経時変化をアセロラC18吸着画分投与群と対照群とで比較した図である。

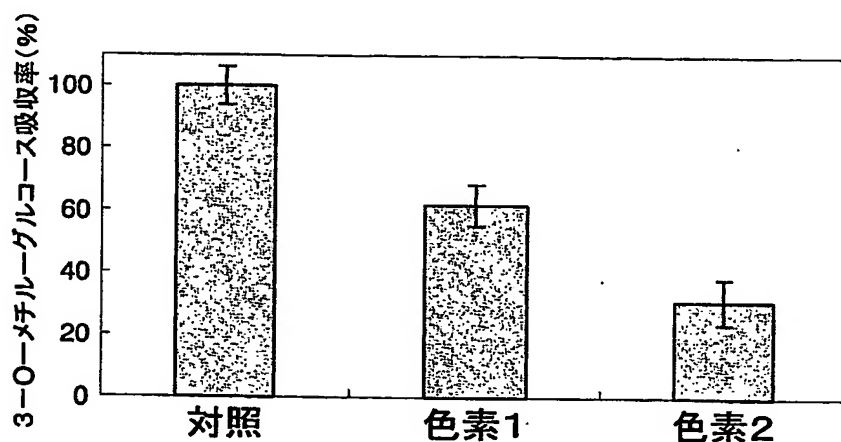
【図5】血糖値曲線下面積をアセロラC18吸着画分投与群と対照群とで比較した図である。

【書類名】 図面

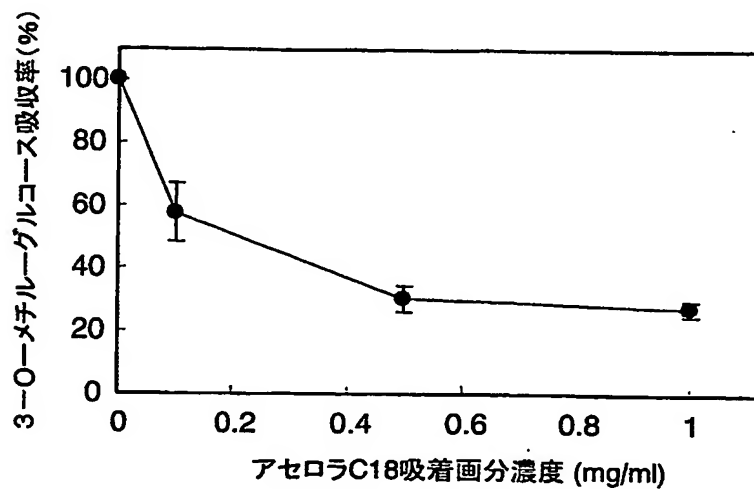
【図1】



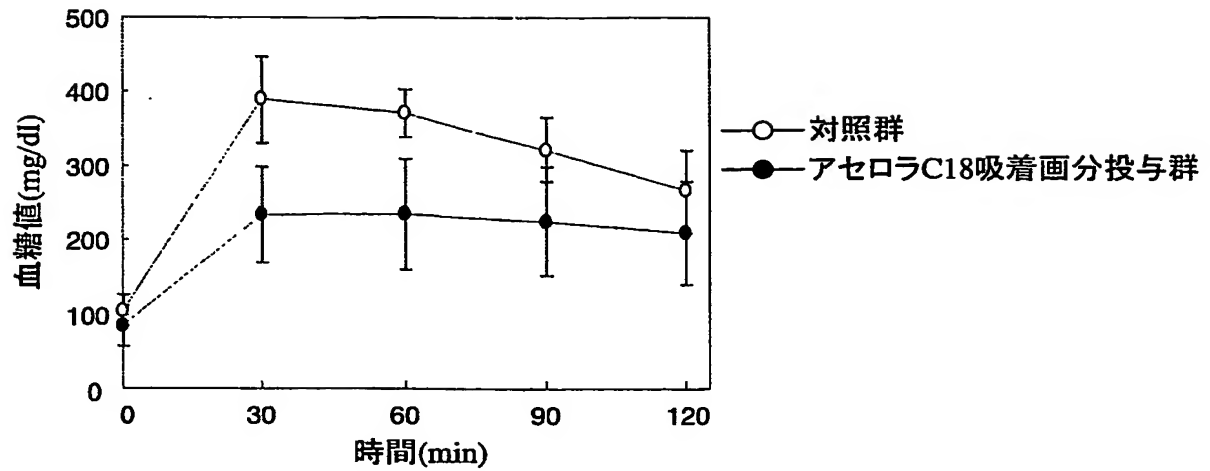
【図2】



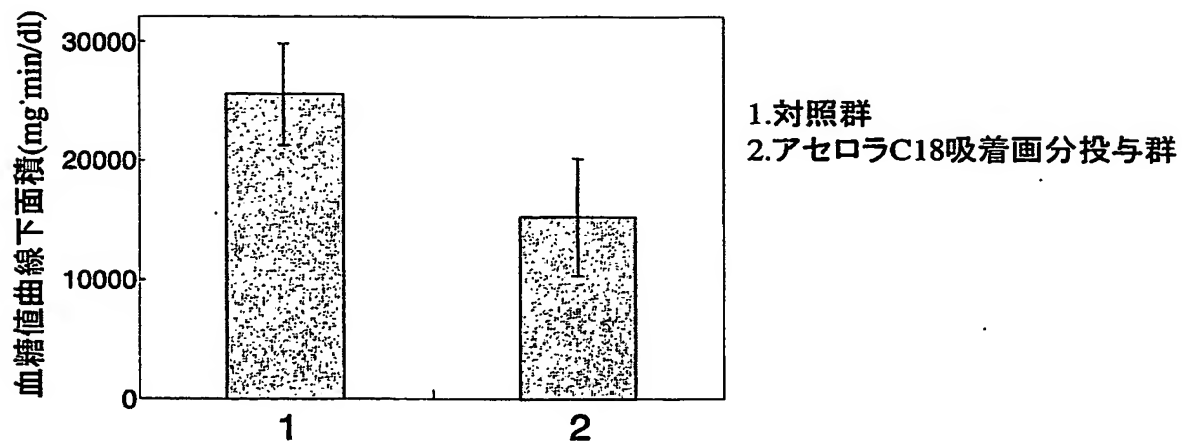
【図3】



【図 4】



【図 5】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 グルコース吸収阻害剤およびその製造方法を提供する。

【解決手段】 アセロラ由来でグルコース吸収阻害活性を示す物質を有効成分として含有するグルコース吸収阻害剤。

【選択図】 なし

【書類名】 出願人名義変更届
【整理番号】 P03-0879
【提出日】 平成16年 6月 2日
【あて先】 特許庁長官 殿
【事件の表示】
 【出願番号】 特願2003-375323
【承継人】
 【識別番号】 000134970
 【氏名又は名称】 株式会社ニチレイ
【承継人代理人】
 【識別番号】 100091096
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 平木 祐輔
【選任した代理人】
 【識別番号】 100096183
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 石井 貞次
【選任した代理人】
 【識別番号】 100101904
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 島村 直己
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 015244
 【納付金額】 4,200円
【提出物件の目録】
 【包括委任状番号】 9913335

特願 2 0 0 3 - 3 7 5 3 2 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[3 9 5 0 0 8 5 0 6]

1. 変更年月日

1 9 9 5 年 4 月 2 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋小伝馬町 1 7 番 1 7 号 峰沢ビル

氏 名

ニューフード・クリエーション技術研究組合

特願 2 0 0 3 - 3 7 5 3 2 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 3 4 9 7 0]

1. 変更年月日

1 9 9 1 年 5 月 3 1 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都中央区築地 6 丁目 1 9 番 2 0 号

氏 名

株式会社ニチレイ

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.